

13/7/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

016211237 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 2004-369123/ 200435

**Lipolysis promoters useful as cosmetics, skin external preparations, food and drink, pharmaceuticals and quasi-drugs for preventing and treating obesity, comprises nobiletin and synephrine**

Patent Assignee: NAGASE SANGYO KK (NAGS )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 2004137218	A	20040513	JP 2002304609	A	20021018	200435 B

Priority Applications (No Type Date): JP 2002304609 A 20021018

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 2004137218	A	19	A61K-031/137	

Abstract (Basic): JP 2004137218 A

NOVELTY - A lipolysis promoter containing nobiletin (I) and synephrine (II), is new.

DETAILED DESCRIPTION - INDEPENDENT CLAIMS are also included for:

(1) skin external preparation, which contains nobiletin (I) and synephrine (II); and

(2) food and drink, which contains nobiletin (I) and synephrine (II).

ACTIVITY - Anorectic.

Fat cells were isolated from epidermis fat tissue of 4 Wister male rats (8 weeks old) using collagenase solution. Test group was obtained by incubating fat cells in Krebs Ringer bicarbonate buffer containing bovine serum albumin containing 20 micrograms/ml of nobiletin and 4 micrograms/ml of synephrine. The control group was obtained by incubating the cells in buffer solution, which does not contain nobiletin and synephrine. The quantity of released fatty acid was measured. The result showed that the nobiletin and synephrine had excellent lipolysis activity when compared to the control.

MECHANISM OF ACTION - None Given.

USE - As cosmetics (claimed), skin external preparation, food and drink, pharmaceuticals and quasi drug for preventing and treating obesity.

ADVANTAGE - The nobiletin and synephrine are safe and enables effective degradation of fat in fat cells. The lipolysis promoter is effective in treating or preventing obesity without sensing the stress accompanying diet.

DESCRIPTION OF DRAWING(S) - The figure shows a graph representing lipolysis activity of nobiletin and synephrine with respect to free fat cells obtained from epidermis fat tissue. (Drawing includes non-English language text).

pp; 19 DwgNo 1/1

Derwent Class: B04; D13; D21

International Patent Class (Main): A61K-031/137

International Patent Class (Additional): A61K-007/00; A61K-031/352;

A61P-003/04

BEST AVAILABLE COPY

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 11592-006-999

SERIAL NUMBER: 10/088,664

REFERENCE: B17

13/7/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

016211237 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 2004-369123/ 200435

**Lipolysis promoters useful as cosmetics, skin external preparations, food and drink, pharmaceuticals and quasi-drugs for preventing and treating obesity, comprises nobiletin and synephrine**

Patent Assignee: NAGASE SANGYO KK (NAGS )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 2004137218	A	20040513	JP 2002304609	A	20021018	200435 B

Priority Applications (No Type Date): JP 2002304609 A 20021018

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 2004137218	A		19 A61K-031/137	

Abstract (Basic): JP 2004137218 A

NOVELTY - A lipolysis promoter containing nobiletin (I) and synephrine (II), is new.

DETAILED DESCRIPTION - INDEPENDENT CLAIMS are also included for:

(1) skin external preparation, which contains nobiletin (I) and synephrine (II); and

(2) food and drink, which contains nobiletin (I) and synephrine (II).

ACTIVITY - Anorectic.

Fat cells were isolated from epidermis fat tissue of 4 Wister male rats (8 weeks old) using collagenase solution. Test group was obtained by incubating fat cells in Krebs Ringer bicarbonate buffer containing bovine serum albumin containing 20 micrograms/ml of nobiletin and 4 micrograms/ml of synephrine. The control group was obtained by incubating the cells in buffer solution, which does not contain nobiletin and synephrine. The quantity of released fatty acid was measured. The result showed that the nobiletin and synephrine had excellent lipolysis activity when compared to the control.

MECHANISM OF ACTION - None Given.

USE - As cosmetics (claimed), skin external preparation, food and drink, pharmaceuticals and quasi drug for preventing and treating obesity.

ADVANTAGE - The nobiletin and synephrine are safe and enables effective degradation of fat in fat cells. The lipolysis promoter is effective in treating or preventing obesity without sensing the stress accompanying diet.

DESCRIPTION OF DRAWING(S) - The figure shows a graph representing lipolysis activity of nobiletin and synephrine with respect to free fat cells obtained from epidermis fat tissue. (Drawing includes non-English language text).

pp; 19 DwgNo 1/1

Derwent Class: B04; D13; D21

International Patent Class (Main): A61K-031/137

International Patent Class (Additional): A61K-007/00; A61K-031/352;

A61P-003/04

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-137218

(P2004-137218A)

(43) 公開日 平成16年5月13日(2004.5.13)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F 1

テーマコード (参考)

A 61 K 31/137

A 61 K 31/137

4 C 0 8 3

A 61 K 7/00

A 61 K 7/00

C

4 C 0 8 6

A 61 K 31/352

A 61 K 7/00

M

4 C 2 0 6

A 61 P 3/04

A 61 K 7/00

W

A 61 K 31/352

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2002-304609 (P2002-304609)

(71) 出願人 000214272

(22) 出願日

平成14年10月18日 (2002.10.18)

長瀬産業株式会社

大阪府大阪市西区新町1丁目1番17号

(72) 発明者 伊藤 久富

兵庫県神戸市西区室町2丁目2番3号 長

瀬産業株式会社研究開発センター内

(72) 発明者 肥田野 尚子

東京都中央区日本橋小舟町5番1号 長瀬

産業株式会社内

(72) 発明者 宮崎 寿次

東京都中央区日本橋小舟町5番1号 長瀬

産業株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脂肪分解促進剤ならびにそれを用いた皮膚外用剤および飲食物

(57) 【要約】

【課題】脂肪細胞中の脂肪の分解をさらに効率的に促進することにより、肥満の治療および予防に対する人々の要求をより満足させることができ、かつ人体への安全性に優れる、脂肪分解促進剤ならびにそれを用いた皮膚外用剤および飲食物を提供すること。

【解決手段】脂肪分解促進剤ならびにそれを用いた皮膚外用剤および飲食物が開示されている。本発明の脂肪分解促進剤は、ノビレチンとシネフリンとの両方を含有する。本発明においては、ノビレチンとシネフリンとが相乗的に脂肪細胞に作用して、当該細胞中の脂肪をより効率的に分解することができる。これにより、使用者は副作用の影響を受けることもダイエットに伴うストレスを感じることもなく、容易に肥満の治療および予防を達成し得る。

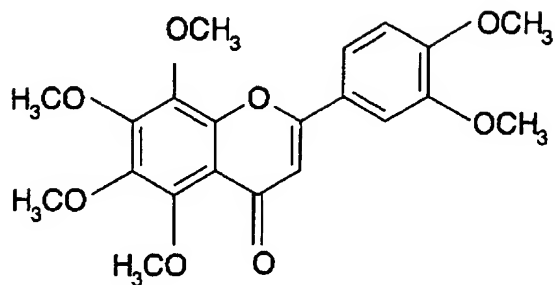
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) :

【化 1】

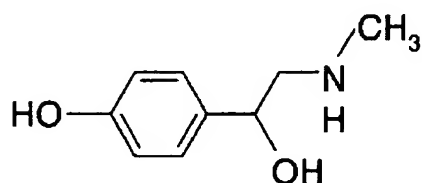


(I)

10

で表される化合物と、以下の式 (II) :

【化 2】



(II)

20

で表される化合物とを含有する、脂肪分解促進剤。

【請求項 2】

前記式 (II) で表される化合物の含有量が、前記式 (I) で表される化合物 1 重量部に  
対し、0.01 重量部から 10 重量部である、請求項 1 に記載の脂肪分解促進剤。

30

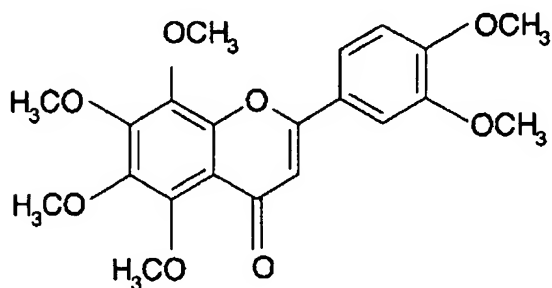
【請求項 3】

化粧料の形態に調製してなる、請求項 1 または 2 に記載の脂肪分解促進剤。

【請求項 4】

以下の式 (I) :

【化 3】

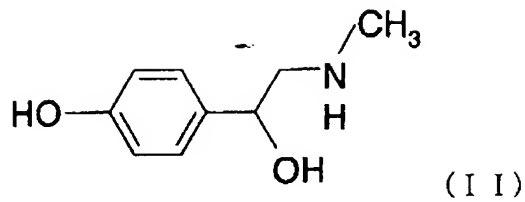


(I)

40

で表される化合物と、以下の式 (II) :

【化 4】



10

を含有する、皮膚外用剤。

【請求項 5】

前記式 ( I ) を含有する化合物の含有量が、全量に対し、0.00001重量%から10重量%である、請求項 4 に記載の皮膚外用剤。

【請求項 6】

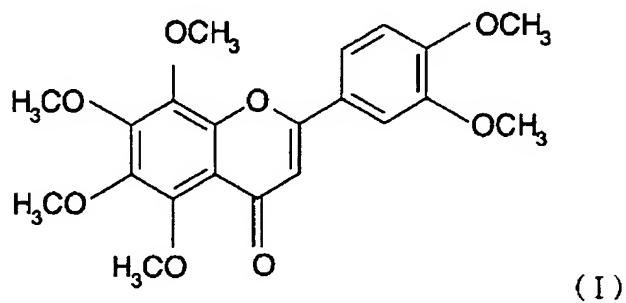
前記式 ( I I ) を含有する化合物の含有量が、前記式 ( I ) を含有する化合物の含有量1重量部に対し、0.01重量部から10重量部である、請求項 5 に記載の皮膚外用剤。

【請求項 7】

一旦単離された以下の式 ( I ) :

【化 5】

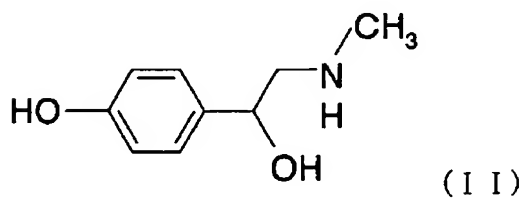
20



30

を含有する化合物と、一旦単離された以下の式 ( I I ) :

【化 6】



40

を含有する、飲食物。

【請求項 8】

前記式 ( I ) を含有する化合物の含有量が、全量に対し、0.00001重量%から10重量%である、請求項 7 に記載の飲食物。

【請求項 9】

前記式 ( I I ) を含有する化合物の含有量が、前記式 ( I ) を含有する化合物の含有量1重量部に対し、0.01重量部から10重量部である、請求項 8 に記載の飲食物。

【発明の詳細な説明】

50

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、脂肪分解促進剤ならびにそれを用いた皮膚外用剤および飲食物に関し、より詳細には、脂肪細胞中の脂肪の分解を促進することにより、使用する者にストレスを与えることなく、肥満の予防および治療を達成し得る、脂肪分解促進剤ならびにそれを用いた皮膚外用剤および飲食物に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

日本人の食事は、近年著しく欧米化し、高カロリー化が進んでいる。この高カロリー化に伴って、特に脂質の過剰摂取が、現代の文明病とも言われる肥満を引き起こしている。

10

## 【0003】

肥満は、高脂血症、動脈硬化および糖尿病のような種々の疾病と密接に関連しているため、社会問題の一つとなっている。さらに、肥満に対する人々の観念的な問題も挙げられる。すなわち、肥満は、体格の変化（例えば、ウエスト、ヒップなどの身体の特定位が太くなること）を伴う場合があり、人々はこのような変化を美意識的理由から避けたいと考える傾向にある。よって、近年の日本人には、このような美意識的理由から痩せたいという願望が極めて強くなってきている。

## 【0004】

肥満の治療には、一般に食事療法、運動改善療法および薬物療法がある。このうち、通常は食事療法と運動療法とを組み合わせ、肥満の治療が行われる。しかし、これらの療法は、効果が現れるまでに比較的長時間を要し、治療者には、継続して行うための強固な意志が必要とされるとともに、ダイエットに伴うストレスが与えられる。よって、多忙な現代においては、このような治療は実行が必ずしも容易とはいえない。

20

## 【0005】

一方、薬物療法は、特定の薬剤を治療者に投与することにより、例えば、食欲自体を減退させて、肥満の治療および/または予防を行うものである。薬物療法は、上記食事療法および運動療法と比較して、肥満治療の効果が比較的短時間で現れ、治療者への精神的かつ肉体的負担を軽減し得る点で有用である。このような薬物療法に使用される薬剤の例としては、マジンドールまたはフェンフルラミンのような食欲抑制剤が開発されている。しかし、このような食欲抑制剤は、口渇、抑 または臓器障害のような副作用を招く場合があることが知られている。

30

## 【0006】

また、他の薬剤として、米国特許第4525359号明細書は、エビネフリン、テオフィリンなどの使用を開示している（特許文献1）。しかし、このようなエビネフリンおよびテオフィリンもまた、人体への安全性を高める見地から、必ずしも有用とはいえない。

## 【0007】

薬物療法に使用される薬剤には、人体への安全性を高めるために、肥満の治療および予防に有用な物質を天然の食物から抽出し、これを応用する例も知られている。

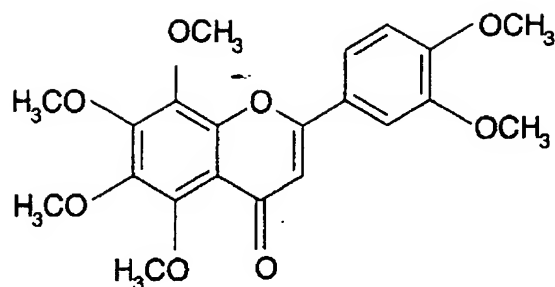
## 【0008】

例えば、特開2000-247880号公報は、以下の式（I）：

40

## 【0009】

## 【化7】



(I)

10

【0010】

で表される化合物（ノビレチン）を含有する脂肪分解促進剤を開示している（特許文献2）。特開2000-247880号公報に記載の脂肪分解促進剤は、人体に副作用の影響を及ぼすことなく、脂肪細胞中の脂肪の分解を促進させることができる点で有用である。ただし、このような脂肪分解促進剤において、肥満の治療および予防において必ずしもすべての人々の要求を満足し得るものではなく、当該分野においては、より効率的に脂肪細胞中の脂肪の分解を促進させるためのさらなる技術開発が所望されている。

【0011】

【特許文献1】米国特許第4525359号明細書

20

【特許文献2】特開2000-247880号公報

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記問題の解決を課題とするものであり、その目的とするところは、脂肪細胞中の脂肪の分解をさらに効率的に促進することにより、肥満の治療および予防に対する人々の要求をより満足させることができ、かつ人体への安全性に優れた脂肪分解促進剤、ならびにそれを用いた皮膚外用剤および飲食物を提供することにある。

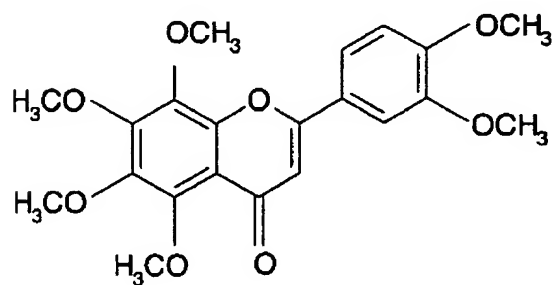
【0013】

本発明は、以下の式（I）：

【0014】

30

【化8】



(I)

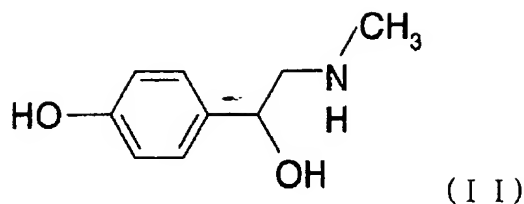
40

【0015】

で表される化合物と、以下の式（II）：

【0016】

【化9】



【0017】

で表される化合物とを含有する、脂肪分解促進剤である。

10

【0018】

好ましい実施態様では、上記式 (I I) で表される化合物の含有量は、上記式 (I) で表される化合物 1 重量部に対し、0.01 重量部から 10 重量部である。

【0019】

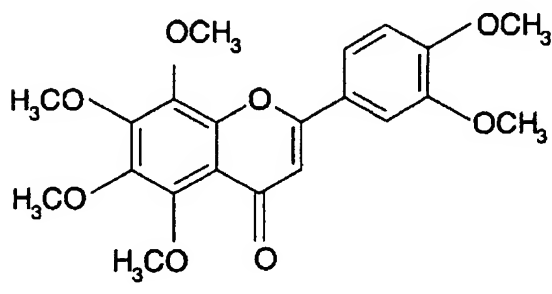
好ましい実施態様では、上記脂肪分解促進剤は、化粧料の形態に調製してなる。

【0020】

本発明は、以下の式 (I) :

【0021】

【化10】



20

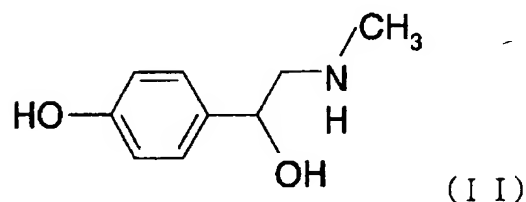
【0022】

で表される化合物と、以下の式 (I I) :

30

【0023】

【化11】



40

【0024】

で表される化合物とを含有する、皮膚外用剤である。

【0025】

好ましい実施態様では、上記式 (I) で表される化合物の含有量は、全量に対し、0.0001 重量%から 10 重量%である。

【0026】

さらに好ましい実施態様では、上記式 (I I) で表わされる化合物の含有量は、上記式 (I) で表される化合物の含有量 1 重量部に対し、0.01 重量部から 10 重量部である。

【0027】

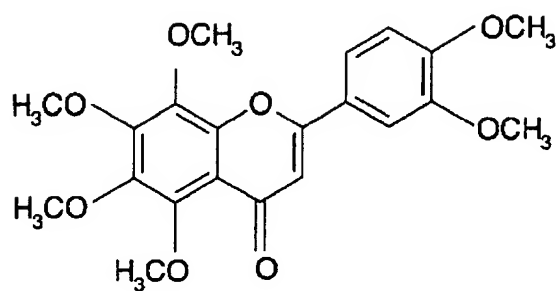
50



本発明はまた、一旦単離された以下の式 (I) :

【0028】

【化12】



(I)

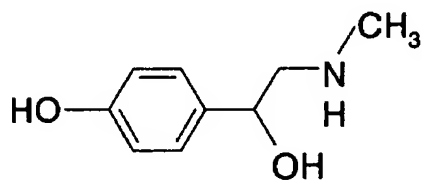
10

【0029】

で表される化合物と、一旦単離された以下の式 (II) :

【0030】

【化13】



(II)

20

【0031】

で表される化合物とを含有する、飲食物である。

【0032】

好ましい実施態様では、上記式 (I) で表される化合物の含有量は、全量に対し、0.0001重量%から10重量%である。

【0033】

さらに好ましい実施態様では、上記式 (II) で表わされる化合物の含有量は、上記式 (I) で表される化合物の含有量1重量部に対し、0.01重量部から10重量部である。

30

【0034】

本発明者らは、上記課題を解決するために、種々の天然物および化合物についてスクリーニングを行った。このスクリーニングは、ラット副丸脂肪組織からコラゲナーゼを用いて得た遊離脂肪細胞中の脂肪の分解効果を指標にして行った。その結果、意外にも式 (I) で示される化合物と、式 (II) で示される化合物を合わせて使用すると各々単独で使用した効果よりも遙かに高い脂肪分解効果を発揮することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0035】

【発明の実施の形態】

まず、本発明の脂肪分解促進剤について説明する。

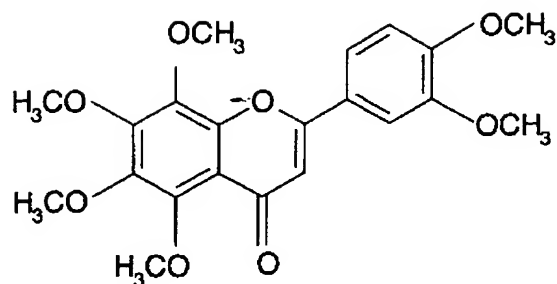
【0036】

本発明の脂肪分解促進剤は、以下の式 (I) :

【0037】

【化14】

40



(I)

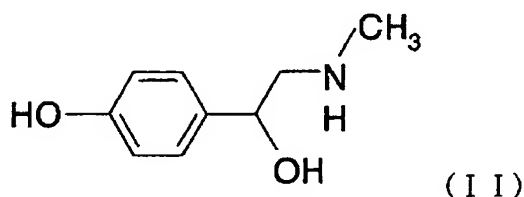
10

【0038】

で表される化合物と、以下の式 (II) :

【0039】

【化15】



(II)

20

【0040】

で表される化合物とを含有する。

【0041】

本発明に用いられる、上記式 (I) で表される化合物は、ノビレチンとも言われる通常室温にて固体の物質であり、化学的に合成することが可能であり、市販により入手可能である。さらに、上記式 (I) で表される化合物は、特定の植物からの抽出によっても得ることができる。

【0042】

上記式 (I) で表される化合物を含有する植物には、例えば、ミカン科植物が挙げられる。より具体的な例としては、ウンシュウミカン (*Citrus unshiu*)、ダイダイ (*Citrus aurantium*)、ポンカン (*Citrus reticulata*)、タチバナ (*Citrus tachibana*) およびヒラミレモン (*Citrus depressa*) が挙げられる。

30

【0043】

上記式 (I) で表される化合物を、上記植物からの抽出によって得る場合、使用される植物部位としては、葉、茎、樹皮、花、果実および果皮、ならびにこれらの組合せが挙げられる。特に果皮が好ましい。上記植物または植物部位は、採取されたものをそのまま用いてもよく、あるいは一旦乾燥処理を施したものを使用してもよい。

40

【0044】

本発明に用いられる式 (I) の化合物は、以下のようにして上記植物から得ることができる。

【0045】

まず、上記植物は、好ましくは所望のサイズに裁断または粉碎される。その後、この植物は適切な溶媒に浸漬され、植物抽出物が抽出される。

【0046】

上記抽出に使用され得る溶媒は、通常の植物からの抽出に使用されるものであれば特に限定されないが、具体的な例としては、水；メタノール、エタノール、ブタノールなどの低級アルコール類；アセトン；酢酸エチルのようなエステル類；ジエチルエーテルまたは石

50

油エーテルのようなエーテル類：塩化メチレンまたはクロロホルムのような塩素系有機溶媒；ならびにこれらの組合せが用いられる。人体に対する安全性をより高めることを考慮すれば、水、低級アルコール類、または水と低級アルコール類との混合溶媒が好ましい。

【0047】

上記抽出は当業者に公知の手段を用いて行われる。抽出温度は、好ましくは、0℃～120℃、より好ましくは、40℃～80℃にて行われる。抽出時間は、抽出温度によって変化するが、例えば、室温付近の抽出温度下では1日～10日であり、40℃以上の抽出温度下では0.5時間～120時間である。

【0048】

このようにして植物抽出物を得ることができる。次いで、この植物抽出物から上記式(I)で表される化合物が単離され、かつ精製される。具体的な例としては、例えば、酢酸エチルまたはアセトンと、ヘキサン、ヘプタンまたはオクタンとの混合物を溶離液（分配率は当業者によって適切に選択される）とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーあるいは分取HPLCを用いることにより、上記式(I)で表される化合物を得ることができる。

10

【0049】

本発明に用いられる、上記式(II)で表される化合物は、シネフリンとも言われる通常室温にて固体の物質であり、化学的に合成することが可能であり、市販により入手可能である。さらに、上記式(II)で表される化合物は、特定の植物からの抽出によっても得ることができる。

20

【0050】

上記式(II)で表される化合物を含有する植物には、例えば、ミカン科植物が挙げられる。より具体的な例としては、ウンシュウミカン(Citrus unshiu)、ダイダイ(Citrus aurantium)、ポンカン(Citrus reticulata)、タチバナ(Citrus tachibana)およびヒラミレモン(Citrus depressa)が挙げられる。

【0051】

上記式(II)で表される化合物を、上記植物からの抽出によって得る場合、使用される植物部位としては、葉、茎、樹皮、花、果実および果皮、ならびにこれらの組合せが挙げられる。特に果皮が好ましい。上記植物または植物部位は、採取されたものをそのまま用いてもよく、あるいは一旦乾燥処理を施したものを使用してもよい。

30

【0052】

本発明に用いられる式(II)の化合物は、以下のようにして上記植物から得ることができる。

【0053】

まず、上記植物は、好ましくは所望のサイズに裁断または粉碎される。その後、この植物は適切な溶媒に浸漬され、植物抽出物が抽出される。

【0054】

上記抽出に使用され得る溶媒は、通常の植物からの抽出に使用されるものであれば特に限定されないが、具体的な例としては、水；メタノール、エタノール、ブタノールなどの低級アルコール類；アセトン；酢酸エチルのようなエステル類；ジエチルエーテルまたは石油エーテルのようなエーテル類；塩化メチレンまたはクロロホルムのような塩素系有機溶媒；ならびにこれらの組合せが用いられる。人体に対する安全性をより高めることを考慮すれば、水、低級アルコール類、または水と低級アルコール類との混合溶媒が好ましい。

40

【0055】

上記抽出は当業者に公知の手段を用いて行われる。抽出温度は、好ましくは、0℃～120℃、より好ましくは、40℃～80℃にて行われる。抽出時間は、抽出温度によって変化するが、例えば、室温付近の抽出温度下では1日～10日であり、40℃以上の抽出温度下では0.5時間～120時間である。

【0056】

50

このようにして植物抽出物を得ることができ、次いで、この植物抽出物から上記式(I I)で表される化合物が単離され、かつ精製される。具体的な例としては、例えば、酢酸エチルまたはアセトンと、ヘキサン、ヘプタンまたはオクタンとの混合物を溶離液(分配率は当業者によって適切に選択される)とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーあるいは分取HPLCを用いることにより、上記式(I I)で表される化合物を得ることができる。

#### 【0057】

上記のように、本発明に用いられる式(I)の化合物と、式(I I)の化合物は、同様の植物から抽出することにより得ることができる。本発明においては、上記式(I)の化合物と、上記式(I I)の化合物とを、同一の上記植物から一度に抽出し、その後カラムクロマトグラフィーなどの手段を用いて、それぞれ分離かつ精製してもよく、あるいは互いに異なる上記植物からそれぞれ植物抽出物を得、その後カラムクロマトグラフィーなどの手段を用いて、それぞれ単離かつ精製してもよい。

#### 【0058】

本発明の脂肪分解促進剤は、上記式(I)で表される化合物と、上記式(I I)で表される化合物との両方を含有することにより、いずれか一方のみの化合物を含有するものと比較して、脂肪細胞に対する脂肪の分解を著しく相乗的に促進させることができる。

#### 【0059】

脂肪の分解をさらに効率的に行うために、本発明の脂肪分解促進剤においては、上記式(I I)で表される化合物を、上記式(I)で表される化合物1重量部に対して、好ましくは0.01重量部~10重量部、より好ましくは0.1重量部~1重量部、最も好ましくは0.1重量部~5重量部の割合で含有する。式(I)の化合物1重量部に対して、式(I I)の化合物の含有量が0.01重量部未満であるか、あるいは10重量部を上回る場合、脂肪細胞に対する脂肪の分解は得られるものの、その分解能力は必ずしも満足し得るものではないという恐れがある。

#### 【0060】

本発明の脂肪分解促進剤は、目的に応じて内用または外用のいずれの形態に調製されてもよい。内用の場合の例としては、医薬品、液体飲料および加工食品の形態が挙げられる。外用の場合の例としては、化粧品、医薬部外品および医薬品の形態が挙げられる。上記形態のうち、特に加工食品のより具体的な例としては、粒、錠剤、ゼリー、およびキャンディーが挙げられる。また、特に化粧品のより具体的な例としてはジェル状クリーム、洗顔クリーム、化粧水、乳液、およびパックが挙げられる。

#### 【0061】

本発明の脂肪分解促進剤は、上記式(I)の化合物および上記式(I I)の化合物のみを含有する混合物であってもよく、あるいは使用する上記形態に応じて、任意の他の成分を含有していてもよい。本発明の脂肪分解促進剤を内用として用いる場合に含有していてもよい他の成分の例としては、水、油、果汁、甘味料、香味料、増粘剤、防腐剤、乳化剤、着色料、PH調整剤、当業者に周知の任意の他の有効成分(例えば、水溶性ビタミン類および油溶性ビタミン類を包含する)、抗酸化剤、アルコールおよび香料が挙げられる。本発明の脂肪分解促進剤を外用として用いる場合に含有していてもよい他の成分の例としては、界面活性剤、油剤、保湿剤、増粘剤、防腐剤、乳化剤、色剤、粉体、PH調整剤、当業者に周知の任意の薬効成分、紫外線吸収剤、抗酸化剤、香料、アルコール、および水、ならびにそれらの組合せが挙げられる。

#### 【0062】

上記他の成分を含有する本発明の脂肪分解促進剤では、上記式(I)で表される化合物および式(I I)で表される化合物の合計が、全量に対して、好ましくは0.0001重量%~99重量%、より好ましくは0.001重量%~50重量%、さらに好ましくは0.001重量%~20重量%、最も好ましくは0.01重量%~10重量%の割合で含有されている。

#### 【0063】

10

20

30

40

50

本発明の脂肪分解促進剤は、その形態に応じた方法で適切に使用者に投与される。その際の用量もまた、使用者の体重、脂肪分解促進剤の形態等によって変化するため、特に限定されず、任意に設定され得る。

【0064】

本発明の脂肪分解促進剤は、上記式(I)の化合物および上記式(II)の化合物、ならびに他の成分を、乳鉢のような手段を用いて混合することにより製造されてもよく；一旦各成分を適切な溶媒に溶解させて溶液とし、次いで、これらを合わせて濃縮乾燥させることにより製造されてもよく；あるいはV型混合機を用いて混合することにより製造されてもよい。このような混合において用いられる条件は、当業者によって適切に選択され得る。

10

【0065】

本発明の脂肪分解促進剤は、式(I)で表される化合物と式(II)で表される化合物とが生体内の脂肪細胞に作用して当該細胞中の脂肪の分解を相乗的に促進させる。これにより、使用者は副作用の影響を受けることもダイエットに伴うストレスを感じることもなく、容易に肥満の治療および予防を達成し得る。

【0066】

次に、本発明の皮膚外用剤について説明する。

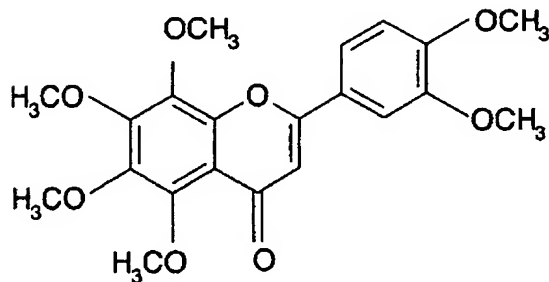
【0067】

本発明の飲食物は、以下の式(I)：

【0068】

20

【化16】



(I)

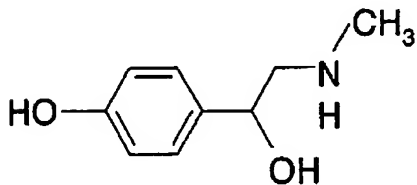
30

【0069】

で表される化合物と、以下の式(II)：

【0070】

【化17】



(II)

40

【0071】

で表される化合物とを含有する。

【0072】

本発明の皮膚外用剤に使用される式(I)の化合物の下限量は、好ましくは、その全量に対し、0.00001重量%以上であり、好ましくは0.0001重量%以上であり、より好ましくは0.001重量%以上である。本発明の皮膚外用剤において、式(I)で表される化合物の含有量が0.000001重量%を下回ると、例えば、作用させる脂肪細胞

50

に対して適切な脂肪の分解を促すことができない恐れがある。

【0073】

本発明の皮膚外用剤に使用される式(I)の上限量は、生産性を高める点から、全量に対し、好ましくは10重量%以下であり、より好ましくは5重量%以下であり、最も好ましくは2重量%以下である。

【0074】

他方、本発明の皮膚外用剤に含有される式(II)の化合物の含有量は、上記式(I)で表される化合物の含有量1重量部に対して、好ましくは0.01重量部~10重量部、より好ましくは0.1重量部~5重量部、最も好ましくは0.1重量部~1重量部である。

【0075】

本発明の皮膚外用剤においては、式(I)の化合物および式(II)の化合物を上記のような含有量の範囲で含有されていることにより、例えば、生体内の脂肪細胞に作用して当該細胞中の脂肪の分解を相乗的に促進させる役割を果たす。

【0076】

本発明の皮膚外用剤は、後述する剤型に応じて、上記式(I)の化合物および式(II)の化合物以外に、当業者に公知の他の第三成分を含有していてもよい。このような第三成分の例としては、油剤、保湿剤、増粘剤、防腐剤、乳化剤、色剤、粉体、PH調整剤、当業者に周知の任意の薬効成分、紫外線吸収剤、抗酸化剤、香料、アルコール、および水、ならびにそれらの組合せが挙げられる。本発明の皮膚外用剤に含まれる上記第三成分の含有量は、当業者によって任意に選択され得る。

【0077】

本発明の皮膚外用剤の剤型は、特に限定されず、化粧品、医薬部外品、医薬品などの剤型をとることができる。特に、化粧料の剤型に使用することが好ましい。このような化粧料のより具体的な例としては、ジェル状クリーム、洗顔クリーム、化粧水、乳液、およびパックが挙げられる。

【0078】

本発明の皮膚外用剤の塗布量は、特に限定されず、使用者の体格、体質などの条件に応じて任意に選択され得る。

【0079】

本発明の皮膚外用剤は、例えば、式(I)で表される化合物と式(II)で表される化合物とが皮膚を介して、生体内の脂肪細胞に作用して当該細胞中の脂肪の分解を相乗的に促進させる。これにより、使用者は副作用の影響を受けることもストレスを感じることもなく、容易に肥満の治療および予防を達成し得る。

【0080】

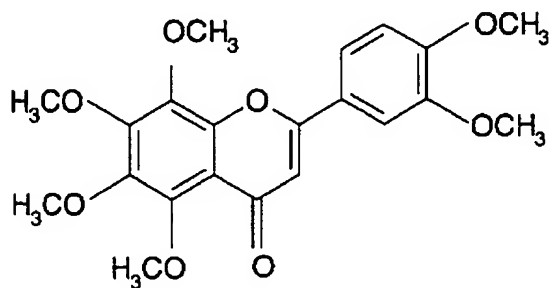
次に、本発明の飲食物について説明する。

【0081】

本発明の飲食物は、一旦単離された以下の式(I)：

【0082】

【化18】



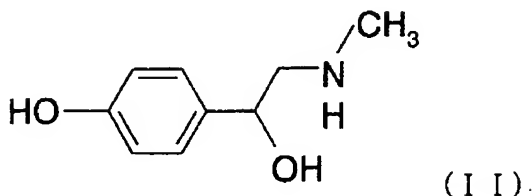
(I)

【0083】

で表される化合物と、一旦単離された以下の式 (I I) :

【0084】

【化19】



10

【0085】

で表される化合物とを含有する。ここで、本明細書中に用いられる用語「一旦単離された式 (I) で表される化合物 (または式 (I I) で表される化合物)」とは、化学的に合成して得られた式 (I) の化合物 (または式 (I I) の化合物) そのもの、あるいは上記植物抽出物から任意の手段により取り出された状態にある式 (I) の化合物 (または式 (I I) の化合物) そのものを包含している。したがって、本発明の飲食物には、式 (I) の化合物および式 (I I) の化合物自体の添加なく、上記植物 (葉、茎、樹皮、花、果実および果皮のような植物部位を包含する)、上記植物抽出物または上記植物の果汁、あるいはこれらの組合せをそのまま添加したものは含まれない。

20

【0086】

本発明の飲食物に使用される式 (I) の化合物の下限量は、好ましくは、その全量に対し、0.00001重量%以上であり、好ましくは0.0001重量%以上であり、より好ましくは0.001重量%以上である。本発明の飲食物において、式 (I) で表される化合物の含有量が0.000001重量%を下回ると、例えば、作用させる脂肪細胞に対して適切な脂肪の分解を促すことができない恐れがある。

【0087】

本発明の飲食物に使用される式 (I) の上限量は、生産性を高める点から、全量に対し、好ましくは10重量%以下であり、より好ましくは5重量%以下であり、最も好ましくは2重量%以下である。

30

【0088】

他方、本発明の飲食物に含有される式 (I I) の化合物の含有量は、上記式 (I) で表される化合物の含有量1重量部に対して、好ましくは0.01重量部~10重量部、より好ましくは0.1重量部~5重量部、最も好ましくは0.1重量部~1重量部である。

【0089】

本発明の飲食物においては、式 (I) の化合物および式 (I I) の化合物を上記のような含有量の範囲で含有されていることにより、例えば、生体内の脂肪細胞に作用して当該細胞中の脂肪の分解を相乗的に促進させる役割を果たす。

【0090】

本発明の飲食物は、上記式 (I) の化合物および式 (I I) の化合物以外に、当業者に公知の他の第三成分を含有する。このような第三成分の例としては、水、果汁、甘味料、増粘剤、防腐剤、乳化剤、着色料、PH調整剤、当業者に周知の任意の薬効成分、抗酸化剤、香料、およびアルコール、ならびにそれらの組合せが挙げられる。本発明の飲食物に含まれる上記他の第三成分の含有量は、当業者によって任意に選択され得る。

40

【0091】

本発明の飲食物は、飲料および食品のいずれの形態をも包含する。飲料の例としては、特に限定されないが、清涼飲料、および乳飲料が挙げられる。食品の例としては、特に限定されないが、キャンディー、ビスケット、クッキー、キャラメル、チョコレート、ウエハース、パン、ドーナツ、麺類、ドレッシング、およびマヨネーズが挙げられる。

【0092】

50

本発明の飲食物は、例えば、式(I)で表される化合物と式(II)で表される化合物とが生体内の脂肪細胞に作用して当該細胞中の脂肪の分解を相乗的に促進させる。これにより、使用者は副作用の影響を受けることもダイエットに伴うストレスを感じることもなく、容易に肥満の治療および予防を達成し得る。

【0093】

【実施例】

以下、本発明を具体的に記述するために実施例を記載する。しかし、これによって本発明は特に限定されない。

【0094】

<製造例1：ノビレチンの調製>

トウヒ（生薬名）（ダイダイの果皮／高砂薬業社製）1kgに、50%（V/V）エタノール3Lを加え、40℃で2日間抽出した。混合物を過し、2.1Lの液を得た。この液を60℃以下の温度で減圧濃縮し、得られた濃縮液を酢酸エチル／蒸留水で分液した。酢酸エチル層を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。さらに、酢酸エチル層を60℃以下で減圧濃縮し、オイル状物質を得た。

【0095】

このオイル状物質を、シリカカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルとn-ヘキサンとの溶離液を、容量比1：1（750ml）から、2：1（1050ml）を通じて5：1（780ml）まで勾配溶離）にて粗精製して、化合物(1)を含む分画を得た。化合物(1)を含む分画を薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）によって確認したところ、化合物(1)は、主に酢酸エチル：n-ヘキサン＝2：1で溶出する分画に含まれていた。

【0096】

次いで、化合物(1)を含む分画を一緒に合わせ、さらにシリカカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム：メタノール＝50：1）にかけて精製し、溶媒を除去して、142mgの化合物(1)を得た。

【0097】

上記で得られた化合物(1)のフロン核磁気共鳴スペクトルの測定結果は次の通りであった。

【0098】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz)  $\delta$  (ppm) : 3.77 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.64 (dd, J=2.1, 8.6Hz, 1H)。

【0099】

この結果は、文献 (Chem. Pharm. Bull., 35(7), PP. 3025-3028, 1987) に記載のノビレチンのデータと良く一致した。このことから上記で得られた化合物(1)は、式(I)で表される化合物（ノビレチン）であることが同定された。

【0100】

なお、化合物(1)の純度を、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によって分析したところ、その化学純度は99.2%であった。

【0101】

HPLC分析条件：

カラム： $\mu\text{BONDASPHERE C18}$ , 3.9×150mm（ウォーターズ社製）

移動相：アセトニトリル（2%酢酸水溶液中）15%～60%、30分

流速：1.0mL/分

カラム温度：40℃



検出：UV 280nm

保持時間：29.05分。

【0102】

＜製造例2：シネフリンの調製＞

トウヒ（生薬名）（ダイダイの果皮／高砂薬業社製）1kgに、50%（V/V）エタノール8Lを加え、40℃で2日間抽出した。混合物を過し、2.1Lの液を得た。この液を60℃以下の温度で減圧濃縮し、得られた濃縮液をHPLC分析（リテンションタイム：15.2分）することにより、当該濃縮液中に式（I I）で表される化合物（シネフリン）が含まれていることを確認した。

【0103】

HPLC分析条件：

カラム：TSK-GEL OD-120T（東ソ社製）、250×4.6mm

溶離液：アセトニトリル：ドデシル硫酸ナトリウム：リン酸（65：35：0.5：0.1、PH2.6）

検出：UV220nm

流速：1mL/分

カラム温度：40℃。

【0104】

＜実施例1：ラット副丸脂肪細胞に対する脂肪分解活性の測定＞

脂肪細胞中の脂肪が分解されると、グリセロールと遊離脂肪酸とが放出されることがわかっている。そこで、培地中に放出された遊離脂肪酸を定量することによって、脂肪細胞中の脂肪分解活性を測定した。

【0105】

ウィスター系8週令の雄性ラット4匹の副丸脂肪組織から、コラゲナーゼ溶液を用いて遊離脂肪細胞を調製した。次いで、20μg/mLの製造例1で得られたノビレチン（式（I）で表される化合物）および4μg/mLのシネフリン（式（I I）で表される化合物：シグナアルドリッチジャパン社製）を含有する、牛血清アルブミンを含むクレアス・リンガー（Krebs Ringer）重炭酸塩緩衝液中で、上記脂肪細胞を37℃にて90分間インキュベートした。

【0106】

インキュベート後、遊離した脂肪酸の量を市販のキット（和光純薬（株）製、NEFA C-テストワコー）により測定した。得られた脂肪酸の測定結果（脂肪分解活性）を、後述する比較例1の結果（コントロール）に対する百分率として図1に示す。

【0107】

＜比較例1＞

製造例1で得られたノビレチンおよびシネフリンを含有しない、牛血清アルブミンを含むクレアス・リンガー（Krebs Ringer）重炭酸塩緩衝液を用いたこと以外は、実施例1と同様にして脂肪細胞をインキュベートし、遊離した脂肪酸の量を測定した。本比較例の結果を、コントロール（脂肪分解活性100%）として図1に示す。

【0108】

＜比較例2＞

製造例1で得られた化合物（1）およびシネフリンを含有させる代わりに、20μg/mLの製造例1で得られたノビレチンのみを含有する、牛血清アルブミンを含むクレアス・リンガー（Krebs Ringer）重炭酸塩緩衝液を用いたこと以外は、実施例1と同様にして脂肪細胞をインキュベートし、遊離した脂肪酸の量を測定した。得られた脂肪酸の測定結果（脂肪分解活性）を、比較例1の結果（コントロール）に対する百分率として図1に示す。

【0109】

＜比較例3＞

製造例1で得られた化合物（1）およびシネフリンを含有させる代わりに、4μg/mL

10

20

30

40

50

のシネフリン（シグナルドリッチジャパン社製）のみを含有する、牛血清アルブミンを含むクレプス・リンガー（Krebs Ringer）重炭酸塩緩衝液を用いたこと以外は、実施例１と同様にして脂肪細胞をインキュベートし、遊離した脂肪酸の量を測定した。得られた脂肪酸の測定結果（脂肪分解活性）を、比較例１の結果（コントロール）に対する百分率として図１に示す。

#### 【０１１０】

図１に示されるように、ノビレチンおよびシネフリンを併用した系（実施例１）は、コントロール（比較例１）と比較して優れた脂肪分解活性を有していることがわかる。また、ノビレチンのみを用いた系（比較例２）およびシネフリンのみを用いた系（比較例３）と比較しても、ノビレチンおよびシネフリンを併用した系（実施例１）は、脂肪分解活性が相乗的に向上していることがわかる。このことから、ノビレチンおよびシネフリンを含有する、本発明の脂肪分解促進剤、ならびにこれを用いた皮膚外用剤および飲食物は、脂肪細胞中の脂肪の分解を促進させ、肥満の治療および予防に有用であるとわかる。

#### 【０１１１】

##### <実施例２：化粧水の製造>

製造例１で得られたノビレチン（式（Ⅰ）で表される化合物）およびシネフリン（式（Ⅰ）で表される化合物：シグナルドリッチジャパン社製）有効成分として用い、以下の割合で処方して化粧水（全量１００重量％）を製造した。

#### 【０１１２】

##### 【表１】

成分	重量％
濃グリセリン	４．０
ソルビット液（７０重量％水溶液）	４．０
クエン酸ナトリウム	０．３
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	０．５
エタノール	１５．０
ノビレチン	１．０
シネフリン	１．０
香料	０．０５
クエン酸（ｐＨ調整剤）	適量
精製水	残部

#### 【０１１３】

表１に記載の全ての成分を、室温にて混合かつ攪拌して均一な溶液とし、ＰＨ５．５に調整して化粧水を得た。

#### 【０１１４】

##### <実施例３：食品の製造>

製造例１で得られたノビレチン（式（Ⅰ）で表される化合物）およびシネフリン（式（Ⅰ）で表される化合物：シグナルドリッチジャパン社製）有効成分として用い、以下の組成を有する食品を製造した。

#### 【０１１５】

##### 【表２】

成分	重量 (g)
ノビレチン	0.1
シネフリン	0.5
大豆サポニン	2.0
黒酢エキス	2.0
リンゴファイバー	2.0
レシチン	1.0
フラクトオリゴ糖	2.0
果糖	1.0
粉末酢	0.1
シクロデキストリン	1.0
蜂蜜	1.0
骨粉	1.0
デキストリン	4.9

10

## 【0116】

表2に記載の全ての成分を、流動造粒機中で混合した後、得られた混合物に水を噴霧して造粒を行い、入風温度80℃で乾燥させて食品を得た。

20

## 【0117】

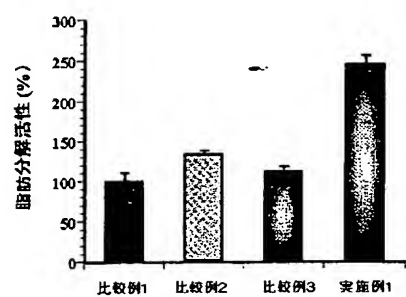
## 【発明の効果】

本発明によれば、脂肪細胞中の脂肪をより効率的に分解することができる。さらに本発明に含まれるノビレチンおよびシネフリンは人体に対して副作用を与えることがない。このことから、本発明の脂肪分解促進剤を使用する者は、ダイエットに伴うストレスを感じることなく、容易に肥満の治療または予防を行うことができる。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】ラット副丸脂肪組織から得た遊離脂肪細胞に、所定濃度のノビレチンとシネフリンとの両方を作用させた系、いずれか一方を作用させた系、およびいずれも作用させなかった系との間の当該細胞の脂肪分解活性の差異を示すグラフである。

30

【☒ 1】

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 3/04

Fターム(参考) 4C088 AA072 AC102 AC122 AC132 AC302 AC442 AC551 AC552 AC841 AC842  
AD212 AD242 AD252 AD262 AD392 CC04 EE11 FF01  
4C086 AA01 AA02 BA08 MA02 MA04 MA52 NA14 ZA70  
4C206 AA01 AA02 FA08 MA02 MA04 MA72 NA14 ZA70

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**